

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN
EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

B23

(19) Organización Mundial de la Propiedad
Intelectual
Oficina internacional



(43) Fecha de publicación internacional
27 de Septiembre de 2001 (27.09.2001)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 01/70172 A2

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: **A61K**

(21) Número de la solicitud internacional: PCT/ES01/00089

(22) Fecha de presentación internacional:
8 de Marzo de 2001 (08.03.2001)

(25) Idioma de presentación: español

(26) Idioma de publicación: español

(30) Datos relativos a la prioridad:
P 200000710 23 de Marzo de 2000 (23.03.2000) ES

(71) Solicitante (para todos los Estados designados salvo US):
LABORATORIOS ALCALA FARMA, S.L. [ES/ES];
Carretera M-300, km. 29,920, E-28802 Alcalá de Henares (ES).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para US solamente): **PEREZ CUEVAS, Gabriel** [ES/ES]; Laboratorios Alcalá Farma, S.L., Ctra. M-300, Km. 29,920, E-28802 Alcalá de Henares (ES). **PINILLA DE BLAS, Andrés** [ES/ES]; Laboratorios Alcalá Farma, S.L., Ctra. M-300, Km.

29,920, E-28802 Alcalá de Henares (ES). **FONTES MUÑOZ, Gabriel** [ES/ES]; Laboratorios Alcalá Farma, S.L., Ctra. M-300, Km. 29,920, E-28802 Alcalá de Henares (ES).

(74) Mandatario: **GARCIA-CABRERIZO Y DEL SANTO, Pedro Maria**; c/ Vitruvio N° 23, E-28006 Madrid (ES).

(81) Estados designados (nacional): BR, CA, CN, IN, JP, KP, KR, MX, SG, US, ZA.

(84) Estados designados (regional): patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), patente euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), patente europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada:

— sin informe de búsqueda internacional, será publicada nuevamente cuando se reciba dicho informe

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, véase la sección "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" que aparece al principio de cada número regular de la Gaceta del PCT.

(54) Title: SOLID, WATER-DISPERSIBLE, ORAL PHARMACEUTICAL FORM COMPRISING RIFAMPICIN, ISONIAZID AND PYRIDOXINE HYDROCHLORIDE, METHOD FOR OBTAINING AND PRESENTING SAID PHARMACEUTICAL FORM

(54) Título: FORMA FARMACEUTICA SOLIDA DE ADMINISTRACION ORAL DISPERSABLE EN AGUA QUE COMPRENDE RIFAMPICINA, ISONIAZIDA Y PIRIDOXINA HIDROCLORURO, PROCEDIMIENTO PARA SU OBTENCION Y FORMA DE PRESENTACION DE DICHA FORMA FARMACEUTICA

(57) Abstract: The pharmaceutical form contains rifampicin, isoniazid and pyridoxine hydrochloride as active ingredients in a solid, granular, water dispersible matrix, which can be reconstituted in water yielding a pleasant tasting suspension. The method for obtaining said pharmaceutical form involves simply mixing the components or separately obtaining granulates of rifampicin and isoniazid and mixing and homogenizing said granulates. The pharmaceutical form is suitable for producing a presentation form of a medication containing rifampicin, isoniazid and pyridoxine hydrochloride, for example, in the form of single-doses envelopes containing said pharmaceutical form in a therapeutically efficient dosage.

(57) Resumen: La forma farmacéutica contiene rifampicina, isoniazida y piridoxina hidrocloreuro como principios activos, en una matriz sólida granular dispersable en agua, que puede ser reconstituída en agua, dando lugar a una suspensión de sabor agradable. El procedimiento de obtención de dicha forma farmacéutica comprende la mezcla simple de los componentes o bien la obtención, por separado, de unos granulados de rifampicina y de isoniazida, y la mezcla y homogeneización de dichos granulados. La forma farmacéutica es adecuada para la elaboración de una forma de presentación de un medicamento que contiene rifampicina, isoniazida y piridoxina hidrocloreuro, por ejemplo, en forma de sobres monodosis que contienen dicha forma farmacéutica en una dosificación terapéuticamente eficaz.

WO 01/70172 A2

FORMA FARMACÉUTICA SÓLIDA DE ADMINISTRACIÓN ORAL DISPERSABLE EN AGUA QUE COMPRENDE RIFAMPICINA, ISONIAZIDA Y PIRIDOXINA HIDROCLORURO, PROCEDIMIENTO PARA SU OBTENCIÓN Y FORMA DE PRESENTACIÓN DE DICHA FORMA FARMACÉUTICA

5

CAMPO DE LA INVENCION

La invención se refiere a una forma farmacéutica sólida de administración oral de rifampicina, isoniazida y piridoxina hidrocloreuro, como principios activos, consistente en un
10 granulado dispersable en agua, que puede ser reconstituido en agua, a un procedimiento para la obtención de dicha forma farmacéutica y a una forma de presentación de dicha forma farmacéutica.

15 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La rifampicina (3-[[[4-metil-1-piperazinil)imino]metil]rifampicina) [The Merck Index, 12th Edition (1996), Monografía n° 8382, página 1413], es un antibiótico de características antibacterianas, bactericidas y antituberculosas.

20 La isoniazida (hidrazida del ácido 4-piridin-carboxílico) [The Merck Index, 12th Edition (1996), Monografía n° 5203, página 885], es un agente antibacteriano que presenta características antituberculosas.

La asociación de ambos compuestos (rifampicina e
25 isoniazida) se encuentra actualmente en el mercado en forma de cápsulas de gelatina dura y grageas. Las dos dosificaciones existentes en el mercado presentan unas dosis de 150 mg de isoniazida y 300 mg de rifampicina.

Las cápsulas de gelatina dura presentan problemas
30 relacionados con su ingestión, elaboración compleja, elevado coste de producción, restricciones de empleo de productos que reaccionen, disuelvan o permeabilicen a la gelatina, y requieren unas condiciones de almacenamiento muy estrictas porque son muy sensibles a variaciones en la temperatura y

humedad ambiental. Las grageas también presentan inconvenientes relacionados con su dificultad de ingestión y con una biodisponibilidad cuestionada.

Por otra parte, el tratamiento de la tuberculosis a base
5 de rifampicina e isoniazida, es un tratamiento muy largo, que requiere la ingesta diaria de numerosas cápsulas o grageas, con las relativamente bajas dosificaciones de principios activos mencionadas previamente, que, en ocasiones conduce al paciente a un incumplimiento, o incluso al abandono, del tratamiento
10 indicado por el especialista, lo que reduce la eficacia del tratamiento terapéutico.

COMPENDIO DE LA INVENCION

El problema al que se enfrenta la invención consiste en
15 proporcionar una forma farmacéutica de administración de rifampicina e isoniazida que supere la totalidad o parte de los inconvenientes previamente mencionados relativos a las distintas formas farmacéuticas conocidas de administración de dicha asociación de principios activos.

20 La solución proporcionada por esta invención consiste en el desarrollo de un granulado que comprende rifampicina, isoniazida y piridoxina hidrocloreuro, en una proporción adecuada, dispersable en agua, que puede ser reconstituido en agua, dando lugar a una disolución o suspensión de sabor
25 agradable.

Por tanto, un objeto de esta invención lo constituye una nueva forma farmacéutica sólida de administración oral de rifampicina e isoniazida, consistente en un granulado dispersable en agua, que comprende rifampicina, isoniazida y
30 piridoxina hidrocloreuro.

Un objeto adicional de esta invención lo constituye un procedimiento para la obtención de dicha forma farmacéutica.

La forma de presentación de dicha forma farmacéutica sólida de administración oral de rifampicina, isoniazida y

piridoxina hidrocloreuro constituye otro objeto adicional de esta invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

5 La invención proporciona una forma farmacéutica sólida de administración oral dispersable en agua que comprende rifampicina, isoniazida y piridoxina hidrocloreuro junto con excipientes farmacéuticamente aceptables y adecuados para dicha forma farmacéutica, en adelante forma farmacéutica de la
10 invención, que consiste en un granulado dispersable en agua, que comprende rifampicina, isoniazida y piridoxina hidrocloreuro, y presenta los siguientes parámetros farmacotécnicos:

15 Angulo de fluidez: entre 0 y 50°, determinado según el procedimiento descrito en la Farmacopea Europea, 3ª Edición, en adelante Ph. Eur. 3ª Ed., apartado 2.9.16;

Humedad: menor o igual al 2% en peso, determinado según el
20 procedimiento descrito en Ph. Eur. 3ª Ed., apartado 2.2.32; y

pH: entre 4,5 y 5,5, determinado según el procedimiento descrito en Ph. Eur. 3ª Ed., apartado 2.2.3.

25 La forma farmacéutica de la invención también puede presentar, opcionalmente, los siguientes parámetros farmacotécnicos secundarios:

Densidad aparente: entre 0,45 y 0,70 g/ml, determinada según
30 el procedimiento descrito en Ph. Eur. 3ª Ed., apartado 2.9.15;
y/o

Densidad real: entre 0,55 y 0,87 g/ml, determinada según el procedimiento descrito en Ph. Eur. 3ª Ed., apartado 2.9.15.

En una realización particular de esta invención, el granulado dispersable en agua que constituye la forma farmacéutica de la invención consiste en un granulado "mixto" que comprende una mezcla de granulado de rifampicina y de granulado de isoniazida; conteniendo éste último, opcionalmente, la piridoxina hidrocloreuro, preparados por separado y mezclados en la relación deseada. En otra realización particular, el granulado dispersable en agua que constituye la forma farmacéutica de la invención comprende un único granulado de rifampicina, isoniazida y piridoxina hidrocloreuro mezclados y procesados con los excipientes adecuados hasta obtener un único granulado que contiene dichos principios activos.

La rifampicina es un producto comercial que puede obtenerse por diferentes métodos [véanse, por ejemplo, las referencias citadas en The Merck Index, 12th Edition (1996), Monografía n° 8382, página 1413]. La forma farmacéutica de la invención puede contener entre 6,0 y 30,4% en peso, respecto al total, de rifampicina. En una realización particular, dicha forma farmacéutica contiene, aproximadamente, un 26,1% en peso, respecto al total, de rifampicina.

La isoniazida es un producto comercial que puede obtenerse por diferentes métodos [véanse, por ejemplo, las referencias citadas en The Merck Index, 12th Edition (1996), Monografía n° 5203, página 885]. La forma farmacéutica de la invención puede contener entre 3,0 y 15,0% en peso, respecto al total, de isoniazida. En una realización particular, la forma farmacéutica contiene, aproximadamente, un 13,0% en peso, respecto al total, de isoniazida.

La piridoxina hidrocloreuro (vitamina B6 hidrocloreuro) es un producto comercial que puede obtenerse por diferentes métodos [véanse, por ejemplo, las referencias citadas en The Merck Index, 12th Edition (1996), Monografía n° 8166, página 1372]

La función de la piridoxina hidrocloreto en la forma farmacéutica de la invención no es antituberculosa en sí misma, aunque colabora contra la neuropatía periférica producida por la isoniazida. La forma farmacéutica de la invención puede
5 contener entre 0,5 y 2,5% en peso, respecto al total, de piridoxina hidrocloreto. En una realización particular, la forma farmacéutica contiene, aproximadamente, un 2,2% en peso, respecto al total, de piridoxina hidrocloreto.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables y adecuados
10 para la forma farmacéutica de la invención se seleccionan entre los edulcorantes, diluyentes, aglutinantes, aromatizantes, saborizantes, colorantes, humectantes, tensioactivos, y sus mezclas, habitualmente utilizados en la elaboración de este tipo de formas farmacéuticas, que no sean incompatibles con
15 ninguno de los principios activos.

En la forma farmacéutica de la invención puede utilizarse cualquier edulcorante natural, por ejemplo, un mono-, di- o polisacárido en forma sólida, semisólida o líquida, tal como, manitol, sacarosa, dextrosa, fructosa, sorbitol, xilitol, etc.,
20 o sintético, por ejemplo, sacarina sódica, Aspartamo, Acesulfame, etc., y sus mezclas, en una cantidad variable, típicamente comprendida entre 2,0 y 3,0% en peso, respecto al total. En una realización particular, la forma farmacéutica de la invención contiene sacarina sódica y manitol. El manitol
25 también actúa como diluyente y presenta la ventaja de que puede ser ingerido por personas diabéticas, lo que amplía el intervalo de población al que se le puede administrar la forma farmacéutica de la invención.

Los diluyentes que pueden usarse en la forma farmacéutica
30 de la invención incluyen manitol, lactosa, almidón, celulosa microcristalina, con cualquier tamaño de partícula, y sus mezclas. El diluyente puede estar presente en la forma farmacéutica de la invención en una cantidad variable, normalmente comprendida entre 30 y 84% en peso, respecto al

total. En una realización particular, el diluyente utilizado es manitol, por las razones previamente mencionadas.

Polivinilpirrolidonas (PVP), gelatinas, almidones, etc., pueden utilizarse como aglutinantes en la forma farmacéutica de la invención, preferentemente una PVP, tal como la Povidona K29/32 [Plasdone] o la Povidona K90. El aglutinante puede estar presente en la forma farmacéutica de la invención en una cantidad variable, normalmente comprendida entre 1,0 y 2,0% en peso, respecto al total. Alternativamente, cuando la forma farmacéutica de la invención se obtiene mediante mezcla simple de los componentes, la forma farmacéutica de la invención podría no contener aglutinantes ya que se aprovecharían las características farmacotécnicas de los excipientes.

Los aromatizantes y saborizantes son sustancias destinadas a enmascarar o mejorar el olor o el sabor de los medicamentos. En la forma farmacéutica de la invención puede utilizarse un aromatizante o saborizante farmacéuticamente aceptable que confiere a la forma farmacéutica de la invención las características organolépticas adecuadas. Los aromatizantes y/o saborizantes que incorpore la forma farmacéutica de la invención pueden estar presentes en una cantidad variable, normalmente comprendida entre 2,4 y 12,1% en peso, respecto al total. En una realización particular, el aromatizante utilizado es el aroma de frambuesa.

Aunque no es necesario la incorporación de colorantes en la forma farmacéutica de la invención (debido al color rojo proporcionado por la rifampicina), si se desea, se pueden incorporar colorantes. En este caso, los colorantes que podrían utilizarse incluyen a los colorantes farmacéuticamente aceptables que confieren a la forma farmacéutica de la invención una cierta coherencia visual con el aromatizante o saborizante presente en la formulación.

Como tensioactivo puede usarse un tensioactivo seleccionado entre los tensioactivos no iónicos, catiónicos,

aniónicos, y sus mezclas, por ejemplo, los sorbatos o polisorbatos con cualquier grado de esterificación. El tensioactivo que incorpore la forma farmacéutica de la invención puede estar presente en una cantidad variable, normalmente comprendida entre 0,5 y 3,0% en peso, respecto al total. En una realización particular, el tensioactivo es el lauril sulfato sódico que también actúa como agente humectante.

Los excipientes que pueden ser utilizados en la forma farmacéutica de la invención son productos comerciales y están presentes en dicha forma farmacéutica en las cantidades adecuadas. La cantidad de excipientes presente en la forma farmacéutica de la invención depende de la dosificación de la misma.

La forma farmacéutica de la invención puede obtenerse por métodos convencionales conocidos por los técnicos en la elaboración de preparaciones galénicas. En una realización particular, la forma farmacéutica de la invención puede obtenerse mediante un procedimiento que comprende la mezcla simple de todos los componentes y su procesamiento posterior hasta obtener el granulado. En otra realización particular, la forma farmacéutica de la invención puede obtenerse mediante un procedimiento que comprende preparar, por separado, un granulado de rifampicina y un granulado de isoniazida, mezclar ambos granulados en la proporción adecuada y homogeneizar el granulado mixto obtenido. Los distintos granulados [rifampicina, isoniazida y rifampicina-isoniazida-piridoxina hidrocloreuro] pueden obtenerse por métodos convencionales de elaboración de granulados, por ejemplo, mediante un proceso de granulación por vía seca o por vía húmeda. En general, los procesos de granulación por vía húmeda comprenden las etapas de mezcla, amasado, desecación, granulación y homogeneización, mientras que los procesos de granulación por vía seca comprenden las etapas de mezcla, compactación, troceado o fragmentación, granulación y homogeneización. Una revisión

sobre los distintos procesos de granulación se recoge en el libro "Tratado de Farmacia Galénica", C. Faulí i Trillo, Luzán 5, S.A. de Ediciones, 1ª edición (1993), Capítulo 25. En el Ejemplo 1 se describe la producción de una forma farmacéutica de la invención mediante un proceso de fabricación por vía húmeda y su presentación en forma de sobres monodosis con 600 mg de rifampicina y 300 mg de isoniazida. Asimismo, en el Ejemplo 2 se describe la producción de una forma farmacéutica de la invención mediante un proceso de fabricación por mezcla simple de los componentes y su presentación en forma de sobres monodosis con 600 mg de rifampicina y 300 mg de isoniazida.

La forma farmacéutica de la invención es dispersable en agua, por lo que puede presentarse en una forma de presentación adecuada para su reconstitución con agua previa a su administración al paciente. Al mezclar la forma farmacéutica de la invención con agua se produce una disolución o una suspensión de la forma farmacéutica en el agua, de sabor agradable, generalmente una suspensión.

La invención proporciona, además, una forma de presentación de un medicamento que contiene rifampicina, isoniazida y piridoxina hidrocloreuro que comprende una forma farmacéutica de la invención en una dosis determinada, generalmente, en una dosis terapéuticamente eficaz. La dosificación de los principios activos en la forma de presentación proporcionada por esta invención puede variar dentro de un amplio intervalo, por ejemplo, la cantidad de rifampicina presente en la forma de presentación puede estar comprendida entre 300 y 600 mg, la cantidad de isoniazida presente en la forma de presentación puede estar comprendida entre 150 y 300 mg, y la cantidad de piridoxina hidrocloreuro presente en la forma de presentación puede estar comprendida entre 25 y 50 mg. En una realización particular, la cantidad de rifampicina presente en la forma de presentación es de 600 mg, la cantidad de isoniazida presente en la forma de

presentación es de 300 mg y la cantidad de piridoxina hidrocloreuro presente en la forma de presentación es de 50 mg. En una realización particular, la forma de presentación es un sobre monodosis con 600 mg de rifampicina, 300 mg de isoniazida y 50 mg de piridoxina hidrocloreuro, para lo cual, dicho sobre monodosis contiene la forma farmacéutica de la invención en una cantidad suficiente para que el sobre tenga dichas cantidades de principios activos.

De forma más concreta, una forma de presentación de un medicamento que contiene una asociación de rifampicina, isoniazida y piridoxina hidrocloreuro, proporcionada por esta invención, consiste en un sobre monodosis que contiene la siguiente formulación:

<u>Componentes</u>	<u>Cantidad/sobre</u>
Rifampicina	600,0 mg
Isoniazida	300,0 mg
Piridoxina hidrocloreuro	50,0 mg
Povidona K29/32	29,0 mg
Sacarina sódica	60,0 mg
Aroma de frambuesa	120,0 mg
Manitol	1.059,0 mg
Lauril sulfato sódico	52,0 mg

En una realización particular, la forma de presentación de un medicamento que contiene una asociación de rifampicina, isoniazida y piridoxina hidrocloreuro, proporcionada por esta invención, consiste en un frasco o botella que contiene una forma farmacéutica de la invención en una cantidad adecuada para la preparación de una solución o suspensión extemporánea. La solución o suspensión extemporánea así preparada puede proporcionar una o varias dosis de tratamiento.

Para la administración de dicha asociación de principios activos, la forma de presentación de la forma farmacéutica de

la invención, por ejemplo, el contenido de un sobre o de un frasco o botella, se reconstituye disolviendo el contenido del sobre en agua hasta obtener una suspensión. La posología depende del caso y de la recomendación del especialista.

5 La forma farmacéutica de la invención y la forma de presentación de la misma son especialmente adecuadas para el tratamiento de la tuberculosis por vía oral. La forma farmacéutica de la invención presenta numerosas ventajas frente a otras formas farmacéuticas de administración de la asociación
10 rifampicina-isoniazida por vía oral conocidas, por ejemplo, rápida liberación del principio activo, mayor facilidad y comodidad de dosificación, mayor facilidad de ingesta, efecto protector contra la neuropatía periférica y características organolépticas agradables. Además, la forma farmacéutica de la
15 invención se puede dosificar de manera que su forma de presentación proporcione, en una única aplicación diaria, los fármacos necesarios para el tratamiento de la tuberculosis en la dosis adecuada para un día de tratamiento, permitiendo de este modo el desarrollo de formas de presentación de una
20 asociación de fármacos que contiene los fármacos necesarios, y en las dosis apropiadas, para el tratamiento diario de la tuberculosis.

Una ventaja adicional que presentan los sobres monodosis con 600 mg de rifampicina y 300 mg de isoniazida, es que como
25 su dosificación es el doble de las dosificaciones existentes en el mercado (150 mg de isoniazida y 300 mg de rifampicina), se podrían llegar a sustituir 2 comprimidos o grageas diarios por un único sobre, lo que presenta las características de que puede ser ingerido mejor (al ser dispersable) y garantiza de
30 alguna manera el seguimiento del tratamiento por parte del paciente evitando que se abandone, al ser un tratamiento de larga duración.

Estas ventajas rinden un mejor cumplimiento terapéutico por parte del paciente de las pautas de tratamiento

encomendadas por el especialista, contribuyendo de ese modo a mejorar la eficacia del tratamiento.

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la invención y no deben ser considerados como limitativos del alcance de la
5 misma.

EJEMPLO 1

Preparación de sobres de rifampicina, isoniazida y piridoxina hidrocloreuro

10 Se describe un procedimiento para la fabricación de un lote de 140 kg de una forma farmacéutica sólida de administración de rifampicina, isoniazida y piridoxina hidrocloreuro, en forma de un granulado dispersable en agua, adecuada para su dosificación en sobres conteniendo la
15 siguiente composición (por sobre):

<u>Componentes</u>	<u>Cantidad/sobre</u>
Rifampicina	600,0 mg
Isoniazida	300,0 mg
20 Piridoxina hidrocloreuro	50,0 mg
Povidona K29/32	29,0 mg
Sacarina sódica	60,0 mg
Aroma de frambuesa	120,0 mg
Manitol	1.059,0 mg
25 Lauril sulfato sódico	52,0 mg

Todos los productos utilizados son productos comerciales. El procedimiento que se describe es válido y extensible, ajustando las cantidades, para tamaños de lotes superiores o
30 inferiores.

1. Preparación de la solución aglutinante del granulado de isoniazida

En un recipiente de acero inoxidable se prepara una

solución aglutinante de PVP (povidona), añadiendo:

- Povidona K29/32: 0,548 kg
- agua: 1,096 kg
- 5 - alcohol 96°: 0,888 kg

La mezcla resultante se agita con un agitador, tal como un agitador de palas o brazos, por ejemplo, un agitador Silverson hasta solubilización total (control visual). La
10 disolución está constituida por una mezcla hidro-alcohólica 50:50.

2. Mezclado en seco del granulado de isoniazida

En una amasadora Turu, aunque también pueden utilizarse
15 otras amasadoras de brazos, de collete o similares, de 100 kg de capacidad teórica, se añaden los siguientes productos en el orden que se indica:

- manitol: 32,319 kg
- 20 - piridoxina hidrocloreto: 3,043 kg
- isoniazida: 18,260 kg
- aroma de frambuesa: 7,304 kg

Los productos se mezclan en seco durante 30 minutos a
25 velocidad constante de la amasadora TURU o hasta obtener una mezcla visualmente homogénea.

3. Amasado del granulado de isoniazida

Una vez realizada la mezcla en seco [etapa 2)], se añade
30 la solución aglutinante preparada en la etapa 1) a la amasadora TURU, muy lentamente y se amasa durante 20 minutos, o hasta obtener un empaste adecuado.

4. Preparación de la solución aglutinante del granulado de rifampicina

En un recipiente de acero inoxidable se prepara una solución aglutinante de PVP (povidona), añadiendo:

5

- Povidona K29/32: 1,218 kg
- agua: 2,435 kg
- alcohol 96°: 1,972 kg

10

La mezcla resultante se agita con un agitador, tal como un agitador de palas o brazos, por ejemplo, un agitador Silverson hasta solubilización total (control visual). La disolución está constituida por una mezcla hidro-alcohólica.

15

5. Mezclado en seco del granulado de rifampicina

En una amasadora Turu, aunque también pueden utilizarse otras amasadoras de brazos, de collete o similares, de 100 kg de capacidad teórica, se añaden los siguientes productos en el orden que se indica:

20

- sacarina sódica: 3,652 kg
- rifampicina: 38,350 kg
- manitol: 32,141 kg
- lauril sulfato sódico: 3,165 kg

25

Los productos se mezclan en seco durante 30 minutos a velocidad constante de la amasadora TURU o hasta obtener una mezcla visualmente homogénea.

30

6. Amasado del granulado de rifampicina

Una vez realizada la mezcla en seco [etapa 5)], se añade la solución aglutinante preparada en la etapa 4) a la amasadora TURU, muy lentamente y se amasa durante 20 minutos, o hasta obtener un empaste adecuado.

7. Secado

Una vez obtenidos ambos empastes [etapas 3) y 6)], se depositan en bandejas y se introducen en una estufa de secado, por ejemplo, una estufa de secado Cyrem, de 100 kg de capacidad. Los empastes se secan a una temperatura de 40°C hasta conseguir una humedad inferior al 1% para el granulado de isoniazida e inferior al 1,5% para el granulado de rifampicina, tomándose muestras para controlar la humedad.

8. Granulación

Las bandejas conteniendo las distintas mezclas (isoniazida y rifampicina) amasadas y secas, procedentes de la etapa 7), se retiran de la estufa y se granulan por separado en una granuladora, por ejemplo una granuladora Jackson Crockatt, haciéndolas pasar por un tamiz de 25 mallas de 710 µm, con un rendimiento de 2 kg/minuto. Finalizada la granulación, los distintos granulados se depositan, independientemente, en una doble bolsa de polietileno en un barril con silicagel.

9. Homogeneización de los granulados

Con el fin de garantizar el perfecto mezclado de ambos granulados, se homogeneiza en una mezcladora en V de 500 l de capacidad teórica, y se mezcla durante 10 minutos. Previamente se deben pesar por separado los granulados de isoniazida y de rifampicina y se debe ajustar la proporción entre ambos a la menor pesada, teniendo en cuenta la relación:

- granulado de isoniazida: 1,010 g
- granulado de rifampicina: 1,290 g

Una vez terminado el proceso de homogeneización, se recoge el granulado mezclado (isoniazida + rifampicina) sobre

barriles con doble bolsa de plástico y bolsa de silicagel entre ambos, tomándose muestras para determinar el contenido de rifampicina, isoniazida y piridoxina hidrocloreuro, y la humedad ($\leq 2\%$ especificado).

- 5 El granulado obtenido tiene un color rojo oscuro que, reconstituido con agua, rinde una disolución homogénea de sabor agradable. Adicionalmente, el granulado presenta los siguientes parámetros farmacotécnicos:

- 10 Angulo de fluidez: 37°
Humedad: $\leq 2\%$
pH (reconstituido): 5,1 (aproximadamente)
Densidad aparente: 0,65 g/ml
Densidad real: 0,81 g/ml

15

10. Llenado-Dosificación

- Una vez obtenida la aprobación de control de calidad en cuanto al contenido de rifampicina, isoniazida y piridoxina hidrocloreuro, el barril que contiene el granulado se lleva a la sala de dosificación, procediéndose al llenado de sobres en una dosificadora de sobres Marchesini MS235 que tiene una velocidad máxima de 560 sobres/minuto. El proceso de llenado de sobres se realiza en atmósfera de temperatura y humedad controladas [temperatura: inferior a 30°C y humedad relativa inferior al 25%].

- Los sobres, de opalina-aluminio Surllyn, son dosificados a razón de $2,300 \text{ g} \pm 6,0\%$ ($2,438 \text{ g} - 2,162 \text{ g}$). Se determina como control de peso durante el proceso de llenado un intervalo de $\pm 6\%$ con el fin de ser más restrictivos que la especificación de liberación, que es del 7,5%.

Durante el procedimiento se llevan a cabo los controles correspondientes [por ejemplo, controles ambientales de la sala (temperatura, humedad), controles de peso y controles de hermeticidad de sobre]. Una vez terminado el lote se rotula

adecuadamente.

11. Empaquetado

Los sobres, una vez dosificados y cerrados, y sellado el
5 lote y la caducidad, pasan a través de la cinta transportadora
de la línea a una sala donde son introducidos en los estuches
mediante la encartonadora Marchesini, introduciendo a su vez
el prospecto. Una vez finalizado el empaquetado son enviados
a la sala de cuarentena, convenientemente etiquetados, hasta
10 que control de calidad ordene su liberación.

EJEMPLO 2

Preparación de sobres de rifampicina, isoniazida y
piridoxina hidrocloreuro

15 Se describe un procedimiento para la fabricación de un
lote de 15 kg de una forma farmacéutica sólida de
administración de rifampicina, isoniazida y piridoxina
hidrocloreuro, en forma de un granulado dispersable en agua,
adecuada para su dosificación en sobres conteniendo la
20 siguiente composición (por sobre):

<u>Componentes</u>	<u>Cantidad/sobre</u>
Rifampicina	600,0 mg
Isoniazida	300,0 mg
Piridoxina hidrocloreuro	50,0 mg
25 Povidona K29/32	29,0 mg
Sacarina sódica	60,0 mg
Aroma de frambuesa	120,0 mg
Manitol	1.059,0 mg
Lauril sulfato sódico	52,0 mg

30

Todos los productos utilizados son productos comerciales.
El procedimiento que se describe es válido y extensible,
ajustando las cantidades, para tamaños de lotes superiores o
inferiores.

1. Obtención del granulado

En un mezclador de capacidad adecuada se añaden, en el orden indicado, los siguientes componentes:

- 5 - manitol: 3,4525 kg
- rifampicina: 4,1076 kg
- lauril sulfato sódico: 0,3390 kg
- piridoxina hidrocloreuro: 0,3260 kg
- manitol: 3,4525 kg

- 10 Con el fin de garantizar el perfecto mezclado de los componentes, se mezcla durante 10 minutos.

Una vez finalizado el proceso de mezcla, se añaden, en el orden indicado, los siguientes componentes:

- 15 - isoniazida (previamente tamizada por una malla de 350 μ m de luz de malla): 1,9560 kg
- aroma de frambuesa 84139-91: 0,7824 kg
- sacarina sódica: 0,3912 kg
- Povidona K29/32: 0,1891 kg

Se mezcla durante 10 minutos.

- 20 Una vez terminado el proceso de homogeneización, se recoge el granulado sobre barriles con doble bolsa de plástico y bolsa de silicagel entre ambos, tomándose muestras para determinar el contenido de rifampicina, isoniazida y piridoxina hidrocloreuro, y la humedad (\leq 2% especificado).

- 25 El granulado obtenido tiene un color rojo oscuro que, reconstituido con agua, rinde una dispersión homogénea de sabor agradable. Adicionalmente, el granulado presenta los siguientes parámetros farmacotécnicos:

- 30 Angulo de fluidez: 40,1°
 Humedad: \leq 2%
 pH (reconstituido): 5,06 (aproximadamente)
 Densidad aparente: 0,52 g/ml

Densidad real: 0,639 g/ml

2. Llenado-Dosificación

Una vez obtenida la aprobación de control de calidad en
5 cuanto al contenido de rifampicina, isoniazida y piridoxina
hidrocloruro, el barril que contiene el granulado se lleva a
la sala de dosificación, procediéndose al llenado de sobres en
una dosificadora de sobres Marchesini MS235 que tiene una
velocidad máxima de 560 sobres/minuto. El proceso de llenado
10 de sobres se realiza en atmósfera de temperatura y humedad
controladas [temperatura: inferior a 30°C y humedad relativa
inferior al 25%].

Los sobres, de opalina-aluminio Surllyn, son dosificados
a razón de 2,300 g \pm 6,0% (2,438 g - 2,162 g). Se determina
15 como control de peso durante el proceso de llenado un intervalo
de \pm 6% con el fin de ser más restrictivos que la
especificación de liberación, que es del 7,5%.

Durante el procedimiento se llevan a cabo los controles
correspondientes [por ejemplo, controles ambientales de la sala
20 (temperatura, humedad), controles de peso y controles de
hermeticidad de sobre]. Una vez terminado el lote se rotula
adecuadamente.

3. Empaquetado

25 Los sobres, una vez dosificados y cerrados, y sellado el
lote y la caducidad, pasan a través de la cinta transportadora
de la línea a una sala donde son introducidos en los estuches
mediante la encartonadora Marchesini, introduciendo a su vez
el prospecto. Una vez finalizado el empaquetado son enviados
30 a la sala de cuarentena, convenientemente etiquetados, hasta
que control de calidad ordene su liberación.

EJEMPLO 3

Ensayo de biodisponibilidad

Para comparar la biodisponibilidad de 2 formulaciones de rifampicina e isoniazida (una proporcionada por esta invención y otra de referencia), tras la administración a voluntarios sanos, se realizó un ensayo clínico cruzado y randomizado.

El objetivo principal consistía en evaluar la bioequivalencia entre la formulación de rifampicina e isoniazida proporcionada por esta invención y una formulación de referencia comercialmente disponible de rifampicina e isoniazida, concretamente RIFINAH® [Marion Merrel Dow, R. Unido].

Metodología

Ensayo de bioequivalencia cruzado, randomizado y ciego.

Número de individuos

24 individuos tratados
25 individuos seleccionados al azar
24 individuos analizados para estudios cinéticos
25 individuos analizados por seguridad

Diagnóstico y principal criterio de inclusión

Varones sanos de edades comprendidas entre los 18 y los 40 años, con peso y talla ideales o incluidos en un intervalo de $\pm 10\%$ del peso y talla ideales.

Formulación experimental, dosis, vía de administración y lote

Un sobre con granulado conteniendo cada uno 600 mg de rifampicina, 300 mg de isoniazida y 50 mg de piridoxina hidrocloreuro, proporcionado por esta invención. Vía oral. Lote n°: RF2.

Formulación de referencia, dosis, vía de administración y lote

Dos comprimidos de RIFINAH® 300 [fabricado por Marion Merrel Dow, R. Unido], conteniendo cada uno de ellos 300 mg de rifampicina y 150 mg de isoniazida. Vía oral. Lote n°: 100.

- 5 Un comprimido de vitamina B6 [fabricado por Kent Pharmaceutical, R. Unido], conteniendo 50 mg de piridoxina hidrocloreuro. Vía oral. Lote n°: V111-7862B.

Duración del tratamiento

- 10 Dos dosis únicas (una de cada tratamiento) separadas por una semana de lavado entre los dos tratamientos.

Criterios de evaluación

- Se acepta bioequivalencia si el intervalo de confianza
15 para la relación de $AUC_{0-\infty}$ (área bajo la curva) para T y R (para isoniazida, rifampicina y 25-desacetilrifampicina) cae dentro del intervalo de aceptación de 0,8 a 1,25 y, preferiblemente, si $C_{m\acute{a}x}$ (la concentración máxima) cae en el mismo intervalo o al menos en un intervalo más amplio, de 0,7 a 1,43. El resto
20 de los parámetros farmacotécnicos eran secundarios.

Método estadístico

- $AUC_{0-\infty}$, $C_{m\acute{a}x}$ y $t_{1/2}$ (semivida) se analizaron mediante transformación logarítmica para normalizar los datos. Se
25 realizó un análisis de varianza para excluir cualquier efecto atribuible a los periodos o secuencias de tratamiento. La relación media de $AUC_{0-\infty}$, $C_{m\acute{a}x}$ y el intervalo de confianza del 90% se calcularon a partir de los datos retro-transformados. Los datos de seguridad únicamente se sometieron a un análisis
30 descriptivo.

Resultados farmacocinéticos1. Valores medios de $AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)

<u>Tratamiento</u>	<u>Rifampicina</u>	<u>25-desacetilrifampicina</u>	
5 <u>Isoniazida</u>			
Invención	49,06	9,71	21,78
Referencia	44,13	7,81	21,38

2. Valores medios de $C_{\text{máx}}$ ($\mu\text{g}/\text{ml}$)

10 <u>Tratamiento</u>	<u>Rifampicina</u>	<u>25-desacetilrifampicina</u>	
<u>Isoniazida</u>			
Invención	8,75	1,08	5,36
Referencia	8,29	1,05	4,68

15

Análisis de seguridad

No se detectó ninguna reacción adversa grave ni ninguna alteración analítica significativa atribuible a alguna de las dos preparaciones estudiadas, mostrando un perfil de seguridad y tolerancia semejante.

20

Conclusiones

El ensayo demuestra que las dos combinaciones de productos ensayadas son bioequivalentes en relación con la velocidad y extensión de la absorción de la isoniazida. También demuestra que el producto proporcionado por la presente invención y el producto de referencia son bioequivalentes en relación con la biodisponibilidad de la rifampicina si el parámetro $AUC_{0-\text{last}}$ se utiliza como el parámetro determinante de la extensión de la absorción.

30

Asimismo, a la vista de los resultados obtenidos se puede afirmar que el producto proporcionado por esta invención es un producto de reconstitución extemporánea que permite una fácil absorción de los principios activos.

REIVINDICACIONES

1. Una forma farmacéutica sólida de administración oral dispersable en agua que comprende rifampicina, isoniazida y piridoxina hidrocloreto junto con excipientes farmacéuticamente aceptables y adecuados para dicha forma farmacéutica, caracterizada porque es un granulado dispersable en agua, que comprende rifampicina, isoniazida y piridoxina hidrocloreto, y presenta los siguientes parámetros farmacotécnicos:

Angulo de fluidez: entre 0 y 50°, determinado según el procedimiento descrito en la Farmacopea Europea, 3ª Edición (Ph. Eur. 3ª Ed.), apartado 2.9.16;

Humedad: menor o igual al 2% en peso, determinado según el procedimiento descrito en Ph. Eur. 3ª Ed., apartado 2.2.32; y

pH: entre 4,5 y 5,5, determinado según el procedimiento descrito en Ph. Eur. 3ª Ed., apartado 2.2.3.

2. Forma farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porque presenta, además, los siguientes parámetros farmacotécnicos secundarios:

Densidad aparente: entre 0,45 y 0,70 g/ml, determinada según el procedimiento descrito en Ph. Eur. 3ª Ed., apartado 2.9.15; y/o

Densidad real: entre 0,55 y 0,87 g/ml, determinada según el procedimiento descrito en Ph. Eur. 3ª Ed., apartado 2.9.15.

3. Forma farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porque dicho granulado dispersable en agua comprende una mezcla de un granulado de rifampicina y de un

granulado de isoniazida.

4. Forma farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porque dicho granulado dispersable en agua está
5 constituido por un único granulado que comprende rifampicina, isoniazida y piridoxina hidrocloreuro.

5. Forma farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porque contiene entre 6,0 y 30,4% en peso,
10 respecto al total, de rifampicina.

6. Forma farmacéutica según la reivindicación 5, caracterizada porque contiene 26,1% en peso, aproximadamente,
respecto al total, de rifampicina.

15

7. Forma farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porque contiene entre 3,0 y 15,0% en peso,
respecto al total, de isoniazida.

20 8. Forma farmacéutica según la reivindicación 7, caracterizada porque contiene 13,0% en peso, aproximadamente,
respecto al total, de isoniazida.

9. Forma farmacéutica según la reivindicación 1,
25 caracterizada porque contiene entre 0,5 y 2,5% en peso, respecto al total, de piridoxina hidrocloreuro.

10. Forma farmacéutica según la reivindicación 9, caracterizada porque contiene 2,2% en peso, aproximadamente,
30 respecto al total, de piridoxina hidrocloreuro.

11. Forma farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porque dichos excipientes farmacéuticamente
aceptables se seleccionan entre edulcorantes, diluyentes,

aglutinantes, aromatizantes, saborizantes, colorantes, humectantes, tensioactivos, y sus mezclas.

12. Forma farmacéutica según la reivindicación 11,
5 caracterizada porque dicho edulcorante se selecciona entre un edulcorante natural, un edulcorante sintético y sus mezclas.

13. Forma farmacéutica según la reivindicación 12,
caracterizada porque dicho edulcorante se selecciona entre
10 manitol, sacarina sódica y sus mezclas.

14. Forma farmacéutica según la reivindicación 11,
caracterizada porque dicho diluyente se selecciona entre
manitol, lactosa, almidón o celulosa microcristalina.

15

15. Forma farmacéutica según la reivindicación 11,
caracterizada porque dicho aglutinante se selecciona entre
polivinilpirrolidona, gelatina o almidón.

20 16. Forma farmacéutica según la reivindicación 11,
caracterizada porque dicho aromatizante es aroma de frambuesa.

17. Forma farmacéutica según la reivindicación 11,
caracterizada porque dicho tensioactivo se selecciona entre
25 tensioactivos no iónicos, catiónicos, aniónicos, y sus mezclas.

18. Forma farmacéutica según la reivindicación 17,
caracterizada porque dicho tensioactivo es lauril sulfato
sódico.

30

19. Un procedimiento para la obtención de una forma
farmacéutica sólida de administración oral de rifampicina,
isoniazida y piridoxina hidrocloreuro según cualquiera de las
reivindicaciones 1 a 18, que comprende la etapa de mezclar

todos los componentes.

20. Un procedimiento para la obtención de una forma farmacéutica sólida de administración oral de rifampicina, isoniazida y piridoxina hidrocloreuro según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, que comprende preparar, por separado, un granulado de rifampicina y un granulado de isoniazida, que, opcionalmente comprende la piridoxina hidrocloreuro, mezclar ambos granulados y homogeneizar el granulado mixto obtenido.

21. Una forma de presentación de un medicamento que contiene rifampicina, isoniazida y piridoxina hidrocloreuro, que comprende una forma farmacéutica sólida de administración oral de rifampicina, isoniazida y piridoxina hidrocloreuro según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en una cantidad terapéuticamente eficaz.

22. Forma de presentación de un medicamento que contiene rifampicina, isoniazida y piridoxina hidrocloreuro según la reivindicación 21, que contiene entre 300 y 600 mg de rifampicina, entre 150 y 300 mg de isoniazida y entre 25 y 50 mg de piridoxina hidrocloreuro.

23. Forma de presentación de un medicamento que contiene rifampicina, isoniazida y piridoxina hidrocloreuro según cualquiera de las reivindicaciones 21 ó 22, que consiste en un sobre monodosis que contiene dicha forma farmacéutica sólida de administración oral de rifampicina, isoniazida y piridoxina hidrocloreuro según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18.

24. Forma de presentación de un medicamento que contiene rifampicina, isoniazida y piridoxina hidrocloreuro según la reivindicación 23, que consiste en un sobre monodosis que contiene la siguiente formulación:

	<u>Componentes</u>	<u>Cantidad/sobre</u>
	Rifampicina	600,0 mg
	Isoniazida	300,0 mg
5	Piridoxina hidrocloreuro	50,0 mg
	Povidona K29/32	29,0 mg
	Sacarina sódica	60,0 mg
	Aroma de frambuesa	120,0 mg
	Manitol	1.059,0 mg
10	Lauril sulfato sódico	52,0 mg

25. Forma de presentación de un medicamento que contiene rifampicina, isoniazida y piridoxina hidrocloreuro según la reivindicación 21, que consiste en un frasco o botella que
15 contiene dicha forma farmacéutica sólida de administración oral de rifampicina, isoniazida y piridoxina hidrocloreuro según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, para la preparación de una solución o suspensión extemporánea.